

⑩ 日本国特許庁(J P)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

平5-507862

⑬ 公表 平成5年(1993)11月11日

⑭ Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	審査請求	未請求	予備審査請求	有	部門(区分)	1(2)
A 61 L 27/00	K	7180-4C						
A 61 K 6/06		7019-4C						
C 04 B 12/02		2102-4G※						

(全 5 頁)

⑮ 発明の名称 速効硬化性ヒドロキシルアパタイトおよび石膏配合物

⑯ 特 願 平3-509419

⑰ 翻訳文提出日 平4(1992)11月11日

⑱ 出 願 平3(1991)5月9日

⑲ 国際出願 PCT/US91/03208

⑳ 国際公開番号 WO91/17722

㉑ 国際公開日 平3(1991)11月28日

優先権主張 ㉒ 1990年5月11日 ㉓ 米国(U S) ㉔ 522,167

⑳ 発 明 者 ジェンセン, デボラー エル. アメリカ合衆国, ミネソタ 55082, スチルウオーター, スクエア  
レイク トレイル 13733

㉕ 出 願 人 ライフコア バイオメディカル アメリカ合衆国, ミネソタ 55414, ミネアポリス, 10ス アベニ  
インコーポレイテッド ユー エス. イー. 1055

㉖ 代 理 人 弁理士 尊 経 夫 外1名

㉗ 指 定 国 A T(広域特許), A U, B E(広域特許), C A, C H(広域特許), D E(広域特許), D K(広域特許), E S(広域  
特許), F R(広域特許), G B(広域特許), G R(広域特許), I T(広域特許), J P, L U(広域特許), N L(広  
域特許), S E(広域特許)

最終頁に続く

説 明 の 趣 意

1. 硫酸カルシウムヘミハイドレート、リン酸カルシウムおよび硫酸カルシウムヘミハイドレートに基づいて約1.5重量%ないし約4.0重量%の間の硫酸ナトリウムからなる、動物移植材として使用するための組成物。
2. 前記硫酸ナトリウムが組成物の約2.35ないし約3.5重量%の間からなる請求項1記載の組成物。
3. 水、食塩水、血液およびそれらの混合物からなる群から選択される湿潤剤をさらに含む請求項1記載の組成物。
4. 前記リン酸カルシウムがヒドロキシルアパタイトであり、そしてヒドロキシルアパタイトと硫酸カルシウムヘミハイドレートとが約85:15重量%の比にある請求項1記載の組成物。
5. 約35:65の重量/重量比の硫酸カルシウムヘミハイドレートおよびヒドロキシルアパタイト、および硫酸カルシウムヘミハイドレートに基づいて約1.5重量%ないし約4.0重量%の間の硫酸ナトリウムから実質的になる、動物移植材として使用するための組成物。
6. 前記硫酸ナトリウムが組成物の約2.35ないし約2.45重量%の間からなる請求項5記載の組成物。
7. 水、食塩水、血液およびそれらの混合物からなる群から選択される湿潤剤をさらに含む請求項3記載の組成物。

成物。

8. 硫酸カルシウムヘミハイドレート組成物に約1.5ないし約4.0重量%の硫酸ナトリウムを添加し、該組成物を湿潤剤と接触させ、硬化反応を開始させ、そしてその後、湿潤化組成物を血液または動物からのその他のタンパク質性物質と接触させることからなる、血液の存在下で硫酸カルシウムヘミハイドレート組成物を硬化させる方法。
9. 硫酸カルシウムヘミハイドレート、リン酸カルシウムおよび硫酸カルシウムヘミハイドレートに基づいて約1.5重量%ないし約4.0重量%の間の硫酸ナトリウムからなる、約30分未満の硬化時間および約2分ないし5分の間の可使時間を有する、動物移植材として使用するための組成物。

## 明 細 書

速効硬化性ヒドロキシルアパタイトおよび石膏配合物

## 発明の背景

## 1. 発明の分野

この発明は、骨および歯科用移植材、修繕材および再形成材に有用な配合物に関する。配合物は、硫酸カルシウムヘミハイドレート、ヒドロキシルアパタイトおよび硫酸ナトリウムの混合物を含む。硫酸ナトリウムは、血液の存在下、該混合物の硬化を大いに促進することが見出されている。

## 2. 関連技術の記載

米国特許第 4,619,655号は、半水石膏（焼石膏）のバインディング格子または骨組と、ヒドロキシルアパタイトのような生体再吸収不可能なカルシウム材料よりなる動物移植材を提示する。米国特許第 4,681,644号においては、硫酸カルシウムヘミハイドレートが水中で約三十分（30分）内の硬化剤として記載されている。

硫酸カルシウムヘミハイドレート（焼石膏）は、骨折失において優れた回復特性を有することが何年も前より知られているが、普通それは、速く再吸収される。焼石膏とヒドロキシルアパタイトとの濃縮形態の複合材により、石膏吸収の段階の間に再吸収不可能な粒子が骨の周囲およびその中に形成される。

実なものとするのが困難であった。

この段落において記載された技術は、それ自体特別に指定しない限り、ここで言及された全ての特許、刊行物または他の情報源材が本発明に関して“従来技術”である旨の承認を構成しようとするものではない。加えて、この段落は、調査は為し終えられたことまたは 37 C. F. R. 81. 56 (a) に規定された他の関連情報が存在しないことを意味するものと解釈すべきではない。

硫酸カルシウムヘミハイドレート組成物が血液および他のタンパク質媒体の存在下であり凝固しないことは、知られている。体の外では、多くの化学添加剤を意図的に硬化を促進または遅延するために使用することができる。しかしながら、体の中では、体腔は、石膏硬化の遅延と促進との複雑な均衡を覆すところの化学品を手助けする。二水塩の形態については、塩化ナトリウムのような化学品の濃度が増加する。これは、残留水が過飽和するのをひき起こす。石膏の結晶化の核の上での結晶塩形成は該核を“有毒”にする。これはさらに結晶化を遅延し、複雑な均衡を覆す。

従って、いくつかの化合物が公知の促進剤として掲げられているけれども、体内においては、それらは硬化遅延剤として作用しうる。米国特許第 4,619,655号の発明者の一人は、血液中の硬化遅延は 10% 硫酸カリウムまたは 16.7% 塩化ナトリウムの添加により抑えることができる旨を述べるところの論文を公表している。これらの高濃度物は、カリウムイオンレベルの増大のため結晶塩形成をひき起こしうる。加えて、使用される濃度物は、体にとって有害である。凝固された石膏-促進化製品は、前-移植特性のため保存寿命が僅か8か月に過ぎないので、十分に受け入れることができないものであった。また、石膏は水溶性でないので、石膏は乾燥所末の中に入れて混合しなければならない。極少量の石膏が必要とされるので、石膏との均一かつ均質な混合物を確

## 発明の要約

本発明は、骨の移植、治療又は修復を包含する歯科的、整形外科的及び神経科的処置において有用な組成物を提供すること。本組成物は、硬化を促進し且つ制御するための硫酸カルシウムヘミハイドレート（焼石膏）、ヒドロキシルアパタイト及び硫酸ナトリウムを含む。本文中で使用される“ヒドロキシルアパタイト”は、トリクロロホルムホスフェートの形態を含む再吸収性又は非-再吸収性の硫酸カルシウムの変種を含んでいてよい。硫酸ナトリウムは血液の存在下で優れた促進性を与える。硫酸ナトリウムは硫酸カルシウムヘミハイドレートの重量に対して 1.5 ないし 4 乾燥重量% の範囲内で用いられる。

血液の存在下で安定であろう促進剤を捜し求めるためにスクリーニング研究が試みられた。硫酸カリウム及びヘパリンナトリウムが有用であることが分かった。クエン酸ナトリウム及び EDTA は、硬化遅延剤として作用することが分かった。水酸化カルシウム及び脱イオン水は、血液の存在下で促進剤として機能しなかった。硫酸第一鉄は促進性を与えないが、しかし適切な保存寿命を有している。

硫酸カルシウムヘミハイドレートの 0.85 重量% の硫酸カリウムは促進性を与える。しかしながら、その毒性に関する問題は生体内での促進剤としてのその用途を失わせる。更に、これらの濃度においては、可使時間は長過ぎない。“可使時間”は、前記混合物の作業時間

に潤滑する。前記石膏が固化し始める場合には、前記混合物は腐蝕し始め、次いでパテ状になる。その有効使用時間の最後においては、前記材料は砂のようになり、そして一緒に良好に保たれない。前記材料がその平滑で柔らかい性質を失う場合、又は前記材料が砂のようになり、そして一緒に固着されない場合には、可使用時間は終了する。

硫酸カリウム血管中に存在する個々の化学物質は、促進剤ではないかと思われた。前記化学物質に関する試験によって、硫酸ナトリウムは血液の存在下で促進剤であるということが分かった。硫酸ナトリウムは血管に添加されないけれども、ナトリウムイオン及び硫酸イオンの両方が存在する。本発明者らは、血管中のイオンの寄与は前記石膏製剤中で硫酸ナトリウムを用いることによって再生され得るであろうということを見出した。硫酸ナトリウムは、文献調査や実験室的ベンチ操作に基づいて硫酸カリウム、ギブサム及び酸化カリウムに比較して硫酸石膏に対して劣った促進剤であることは良く知られていたもので、硫酸ナトリウムは従来試験されなかった。

物の結晶化である。「硬化(Hardening)」は、セッ트가生じる際の硫酸カルシウムヘミハイドレート中の圧縮強さの増加の度合いである。それは化学的結晶化の「セッ」過程に依存する。硬化は、ヴィカット・セッ試験(Vicat set test)、ASTM C-472により測定されてもよい。

#### 使用の容易さ

乾燥成分と水を一緒にした後、その成分は約30秒間以内は十分に混合することができ、1分以内に欠損部分へ移すことができなければならない。

#### 可使用時間

その製剤は、2ないし5分間の作業時間がなければならない。これは、その生成物が成型可能であって欠損部位に移植できる時間の長さとして定義できる。

#### 成型性

生成物は、凹部が完全に充填されるように、固く成型できかつ移植部位へ移動できなければならない。その材料は、その重力によりその部位から落下してはいけない。

#### 部位におけるセッ時間

粒子の移動を調節するために、その生成物は設置の約10分間以内にその部位でその成型性を失わなければならない。更に、それは設置の約1時間以内に硬化しなければならない。

#### 実施例

#### 好ましい実施例の記述

ヒドロキシルアパタイト(HA)は、1970年以来骨質欠損の充填と骨量増加の歯科適用に一般に使用されて来た。HAは、新しい骨格成長の非再吸収性骨格として機能する生体適合性の物質である。

HA単独では、移植部位において細工し設定する間、凝集した塊の状態を保持しないので整形外科的用途には容易に使用できない。硫酸カルシウムヘミハイドレート(焼石膏)をHAと組み合わせて使用すると、その部位から所望しない位置への粒子の移行を最少にする、細工と移植がより容易な組成物ができる。

硫酸カルシウムヘミハイドレートは、石膏として知られている二水和物の形に硬化できる。石膏は、約4ないし8週間以内にその部位から体内に完全に再吸収される。HA粒子間の間隙を埋めるために十分なプラスターを提供するためには、HAを85%ないし85%の硫酸カルシウムヘミハイドレート混合物で使用するのが好ましい。それより高いプラスターレベルでは、プラスター再吸収の間の移植材体積の損失を招く。それより低いプラスターレベルは、細工するのに低すぎる粒子の凝集塊をもたらす。

更に、硫酸カルシウムの再吸収性または非再吸収性型をこの発明で使用してもよい。

「セッ(Set)」は、水の存在下における硫酸カルシウムヘミハイドレートからの硫酸カルシウム二水和

ヒドロキシルアパタイト/硫酸カルシウムヘミハイドレート組成物は、65:35の重量比で調製され、0.9%食塩水で湿らせた。その材料は、移植で直ぐ柔らかくなり、所望の限定時間内には硬化しなかった。プラスター部分は、血液と接触すると溶解するように見えた。混合物を部位に「充填」しても、その部位からHA粒子がさらに流れ出てしまうだけである。同時に、その材料は綿棒で拭き取ることができず、その代わりにプラスターの部分を更に引き出してしまう。殆どセッ(硬化)した混合物は、最少量の血液と接触してすら急激に硬化した。

特表平5-507862 (4)

実施例 I

ヒドロキシルアパタイト／硫酸カルシウムヘミハイドレート組成物を85：15の重量比で製造し、そして0.8%食塩溶液で湿らせた。硫酸ナトリウムを硫酸カルシウムヘミハイドレートの重量による重量%で加えた。

硫酸ナトリウム促進組成物は、硫酸カリウムを使用するよりも良い血中セット時間を提供した。それは、促進物(accelerant)としての石膏の添加とは異なり、オリジナルの粉末に一緒に供給される。次表は促進剤としての硫酸ナトリウムと硫酸カリウムを比較している。

分	硫酸カリウム	硫酸ナトリウム
可使時間	< 2	2 < X < 4
セット時間 (血中)	> 45	4 < X < 45

次表は、様々なレベルの硫酸ナトリウムを使用している組成物のセット時間と可使時間を示している。見れば判るように、約1.5%より少ないか又は約4.0%より多いレベルの硫酸ナトリウムでは、望ましくない可使時間となる。

% 硫酸ナトリウム (乾物)	可使時間 (分)	血中セット時間 (分)
0	9.25	> 45
1.5	1.75	30*
2.4	2.25	30
3.4	3.0	30 < X < 45
4.0	5.0	30*

\* 血液がプールされていた領域を除いたセット

2.4%及び3.4%製剤での異なる研究は、血中セット時間が血液に加えられた時の物質の稠和性(consistency)に依存し、硬いほど良いことを示した。物質が血液と混合される範囲もまた、最終結果に影響を与えた。硫酸カルシウムヘミハイドレートの重量に達づいて1.5ないし約4.0重量%の範囲で硫酸ナトリウムを含むことは優れた製品を提供することが見出された。本発明の組成物は、その稠和性を従来の製剤よりも良く血中で維持する。

目下のところ、硫酸ナトリウムの好ましいレベルは、乾燥硫酸ナトリウムとして、硫酸カルシウムヘミハイドレート重量当り約2.35ないし約2.45重量%である。しかし、硫酸ナトリウムを溶液として加えた場合、好ましい範囲は3.5%ほど増加する。

この発明は多くの様々な形態に具体化され得るけれども、本発明の特別の好ましい具体例は、図面に示され、

要約書

硫酸カルシウムヘミハイドレート、ヒドロキシルアパタイトおよび硫酸ナトリウムからなる骨移植、修補および再構築に使用するための組成物。硫酸ナトリウムは該組成物の血液またはその他の体液の存在下での使用を可能にする。

明細書に詳細に記載されている。当開示は本発明の原理の例示であり、例示した特別の具体例に本発明を限定するものではない。

これにて本発明の好ましく且つ変更できる具体例の記述を終える。当技術分野に精通する者は、本明細書に記載された特別の具体例に均等な他の例を認識することができ、かかる均等例は明細書に付随の請求の範囲に含まれると見なされる。

国際調査報告

International Application No. PCT/US91/03708

**1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER** 国際調査報告の分類

According to International Patent Classification (IPC) 1979: 国際特許分類 (IPC) 1979 による分類

U.S. CL. 1: 424/426, 561/023/10; 106/643, 650, 772, 774, 775, 776  
 IPC(5): A61F 7/20; A61K 9/00, 35/14; C04B 11/06

**2. FIELD OF SEARCH** 調査の分野

Classification Symbol: 分類記号

U.S.: 424/426, 561/023/10; 106/643, 650, 772, 774, 775, 776

This international Searching Report shall remain in the Applicant's possession. It shall be used for the purpose of the International Search Report.

**CAS, BIOSIS, APS**

**3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT** 関連する文献

Category	Number of Document, if any, and page, where appropriate, of the relevant passage	Reason for Citation
Y	US.A. 2,862,529 (Dixon, Jr. et al) 02 December 1958. see the entire document	1-9
Y	US.A. 3,303,030 (PRESTON) 07 February 1967. see the entire document.	1-9
Y	Proceedings of the 44th Annual Meeting of the Electron Microscopy Society of America, issued 1985. Ranker et al. "Getting of Composite Hydroxylapatite/Plaster Implants with Blind for Bone Reconstruction." pages 328-329. see the entire document.	1-9

**4. STATEMENT OF THE INVENTOR** 発明者の陳述

"I hereby certify that the above documents are the only ones which I have searched and which I have found to be relevant to the subject matter of the present invention."

**5. CERTIFICATION** 認証

Date of the Agent's Certification of the International Search Report: 20 June 1991

Date of the Agent's Certification of the International Search Report: 20 SEP 1991

International Searching Authority: ISA/US

Signature: [Signature]

第1頁の続き

⑨Int. Cl.<sup>8</sup> 識別記号 庁内整理番号

C 04 B 28/34 7305-4G

//C 04 B 28/34 22: 14) A 2102-4G

⑩発明者 フランク, デボラー エイ. アメリカ合衆国, ミネソタ 55369, メイプル グローブ, ノース クインウッド レーン 221 6301